

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Requested Patent: DE4041780A1

Title:

SULFONAMIDES OF PHENYLALKYLAMINES OR PHENOXYALKYLAMINES  
PROCESSES FOR THEIR PREPARATION AND MEDICAMENTS CONTAINING  
THESE COMPOUNDS ;

Abstracted Patent: US5446065 ;

Publication Date: 1995-08-29 ;

Inventor(s):

WITTE ERNST-CHRISTIAN (DE); BECKH HANSJORG (DE); STEGMEIER  
KARLHEINZ (DE); DOERGE LIESEL (DE) ;

Applicant(s): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH (DE) ;

Application Number: US19930075489 19930621 ;

Priority Number(s): DE19904041780 19901224; WO1991EP02456 19911219 ;

IPC Classification: A61K31/18 ;

Equivalents:

AU662308, AU9088991, CA2098929, EP0564499 (WO9211234), B1, FI932895,  
HU68720, IE914467, JP6503822T, MX9102772, NZ241117, PT99924,  
WO9211234, ZA9110040

ABSTRACT:

PCT No. PCT/EP91/02456 Sec. 371 Date Jun. 21, 1993 Sec. 102(e) Date Jun. 21, 1993 PCT Filed Dec. 19, 1991 PCT Pub. No. WO92/11234 PCT Pub. Date Jul. 9, 1992. Compounds of the formula I (I) in which R1 signifies an aryl, aralkyl or an aralkenyl group, the aryl radical of which can, in each case, be substituted one or more times by halogen, cyano, alkyl, trifluoromethyl, alkoxy, alkylthio, trifluoromethoxy, hydroxyl or carboxyl, m a whole number from 1 to 3, n a whole number from 1 to 5, R2 hydrogen, an alkyl, aralkyl or acyl group, Q a bond or an oxygen atom, R3 hydrogen or a lower alkyl radical which is possibly terminally substituted by carboxyl or by a hydroxyl group and R4 hydrogen, a lower alkyl group with 1-4 C-atoms, which is possibly terminally substituted by carboxyl or hydroxyl, a possibly substituted phenyl, heteroaryl, cycloalkyl or acyl group or a group in which R5 represents a straight-chained or branched alkyl chain with 1-4 C-atoms which is possibly terminally substituted by carboxyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, hydroxyl, mercapto, alkylthio or imidazolyl and Y a carboxyl, an alkoxycarbonyl, aminocarbonyl or cyano, formyl, hydroxymethyl, aminomethyl or ortho ester group, whereby R3 and R4 can also be component of a 5- or 6-membered saturated or unsaturated possibly substituted heterocycle with 1-4 heteroatoms which can be annellated with further ring compounds via one or more bonds, as well as their salts, esters and amides, processes for their preparation and medicaments with thromboxane-antagonistic action which contain these compounds.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

## (12) Offenlegungsschrift

(10) DE 4041780 A1

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>:**C 07 C 311/17**

C 07 C 311/18

C 07 C 311/13

C 07 C 311/00

A 61 K 31/18

A 61 K 31/445

A 61 K 31/535

A 61 K 31/495

C 07 D 295/088

C 07 D 227/04

C 07 D 247/00

// C07D 279/12,

473/00

## (71) Anmelder:

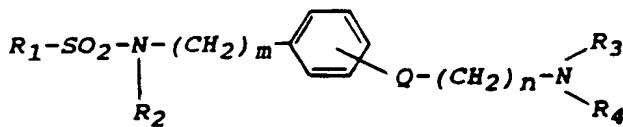
Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim, DE

## (72) Erfinder:

Witte, Ernst-Christian, Dr.rer.nat., 6800 Mannheim,  
DE; Beckh, Hansjörg, Dr.rer.nat., 6842 Bürstadt, DE;  
Stegmeier, Karlheinz, Dr.rer.nat., 6148 Heppenheim,  
DE; Dörge, Liesel, Dr.med., 6840 Lampertheim, DE

## (54) Neue Amine, Verfahren zu ihrer Herstellung, sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

## (55) Verbindungen der Formel I



in welcher  
 R<sub>1</sub> eine Aryl-, Aralkyl- oder eine Aralkenylgruppe, deren  
 Arylrest jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, Cyan,  
 Alkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Alkylthio, Trifluoromethoxy,  
 Hydroxy oder Carboxy substituiert sein kann,  
 m eine ganze Zahl von 1 bis 3,  
 n eine ganze Zahl von 1 bis 5,

R<sub>2</sub> Wasserstoff, eine Alkyl-, Aralkyl- oder Acylgruppe,  
 Q eine Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R<sub>3</sub> Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe, welche ggf.  
 endständig durch Carboxyl oder durch eine Hydroxygruppe  
 substituiert ist und

R<sub>4</sub> Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe bis 1-4 C-Atomen,  
 welche ggf. endständig durch Carboxyl oder Hydroxyl  
 substituiert ist, eine ggf. substituierte Phenyl-, Heteroaryl-,  
 Cycloalkyl- oder Acyl-Gruppe  
 oder eine Gruppe

-CH-Y

|

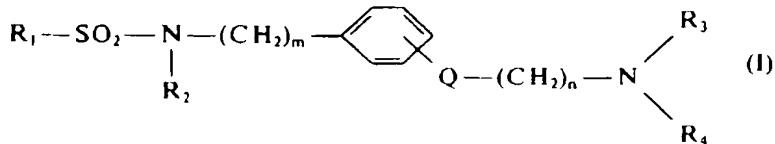
R<sub>5</sub>in welcher R<sub>5</sub> eine geradkettige oder verzweigte Alkykette

mit 1-4 C-Atomen darstellt, welche ggf. endständig durch  
 Carboxyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Hydroxy, Mercapto,  
 Alkylthio oder Imidazolyl substituiert ist und  
 Y eine Carboxy, eine Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl- oder  
 Cyano, Formyl, Hydroxymethyl, Aminomethyl oder eine  
 Orthoestergruppe darstellt, bedeuten,  
 wobei R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> auch Bestandteil eines 5- oder 6gliedrigen  
 gesättigten oder ungesättigten, ggf. substituierten Heterozyklus  
 mit 1-4 Heteroatomen sein kann, der mit weiteren  
 Ringverbindungen über eine oder mehrere Bindungen annelliert  
 sein kann,  
 sowie deren Salze, Ester und Amide, Verfahren zu ihrer  
 Herstellung ...

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Amine der allgemeinen Formel I

5



10

in welcher

R<sub>1</sub> eine Aryl-, Aralkyl oder eine Aralkenylgruppe, deren Arylrest jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, Cyan, Alkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Alkylthio, Trifluoromethoxy, Hydroxy oder Carboxy substituiert sein kann,

15 m eine ganze Zahl von 1 bis 3,

n eine ganze Zahl von 1 bis 5,

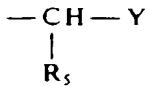
R<sub>2</sub> Wasserstoff, eine Alkyl-, Aralkyl- oder Acylgruppe,

Q eine Bindung oder ein Sauerstoffatom,

20 R<sub>3</sub> Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe, welche ggf. endständig durch Carboxyl oder durch eine Hydroxygruppe substituiert ist und

R<sub>4</sub> Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe mit 1–4 C-Atomen, welche ggf. endständig durch Carboxyl oder Hydroxyl substituiert ist, eine ggf. substituierte Phenyl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl- oder Acyl-Gruppe oder eine Gruppe

25



30 in welcher R<sub>5</sub> eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1–4 C-Atomen darstellt, welche ggf. endständig durch Carboxyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Hydroxy, Mercapto, Alkylthio oder Imidazolyl substituiert ist und

Y eine Carboxy, eine Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl- oder Cyano, Formyl, Hydroxymethyl, Aminomethyl oder eine Orthoestergruppe darstellt, bedeuten

35 wobei R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> auch Bestandteil eines 5- oder 6gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, ggf. substituierten Heterozyclus mit 1–4 Heteroatomen sein kann, der mit weiteren Ringverbindungen über eine oder mehrere Bindungen annelliert sein kann.

Gegenstand der Erfindung sind also Sulfonamidgruppen enthaltende Phenylalkylamine und Phenoxyalkylamine.

40 Die Erfindung umfaßt Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen der Sulfonamidoalkyl-Rest sowohl in ortho- als auch in meta- oder para-Stellung zum Rest –Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> – NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> steht. Besonders bevorzugt sind die meta- und die para-Stellung.

Enthalten die Verbindungen der allgemeinen Formel I asymmetrische Kohlenstoffatome, so sind sowohl deren reine optische Isomere (Enantiomere) als auch deren Gemische/Razemate im Anspruch enthalten.

45 Für den Fall, daß die Verbindungen I Carboxylgruppen enthalten, werden auch deren physiologisch unbedenklichen Salze, Ester und Amide beansprucht.

Derartige Verbindungen sind bisher nicht beschrieben. Es gibt lediglich zwei Veröffentlichungen über Disulfonamide des Phenylalkylamin-Typs: D.B. Baird et al. Soc. Perkin Trans. 1 Nr. 8 (1973), 832 und J.H. Wood und R.E. Gibson, Am. Soc. 71 (1949), 393. In keiner der beiden angeführten Arbeiten ist eine pharmakologische Wirkung beschrieben worden.

50 Gegenstand bisheriger Patente/Veröffentlichungen waren lediglich Sulfonamidgruppen enthaltende Phenoxy carbonsäuren sowie deren Ester und Amide, außerdem Phenylalkylcarbonsäuren sowie deren Ester und Amide, Phenoxyalkylcarbonsäureamide mit Aminosäuren als Aminkomponente, sowie Sulfonamidgruppen enthaltende Tetrazolverbindungen. Alle diese Verbindungen enthalten im Prinzip eine Säurefunktion. Es war daher überraschend, daß die saure Funktion durch eine basische Aminfunktion ersetzt werden kann, ohne daß ein Verlust der bei den sauren Verbindungen beobachteten pharmakologischen Aktivität beobachtet wird.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen eine ausgezeichnete antagonistische Wirkung gegenüber Thromboxan A<sub>2</sub> sowie gegen Prostaglandin-endoperoxide. Sie inhibieren die Aktivierung von Blutplättchen und anderen Blutzellen und verhindern die Konstriktion der glatten Muskulatur von Bronchien und Blutgefäßen sowie die Kontraktion von Mesangiumzellen und ähnlichen Zellen mit kontraktilen Eigenschaften.

55 Diese Wirkung macht sie zu wertvollen Heilmitteln zur Behandlung von cardiovasculären Erkrankungen wie dem akuten Herz- und Hirninfarkt, cerebraler und coronarer Ischämie, Migräne, peripherer artieller Verschlußkrankheit sowie venöser und arterieller Thrombosen. Weiterhin kann ihre frühzeitige Anwendung das Auftreten von Organschäden bei Schockpatienten günstig beeinflussen. Sie sind weiter geeignet zur Verhinderung des Thrombozyten- und Leukozytenabfalls bei Eingriffen mit extracorporalem Kreislauf und bei der Hämodialyse. Ihr Zusatz zu Thrombozytenkonzentraten stabilisiert die Blutplättchen und steigert somit die Lagerfähigkeit der Konserven.

Da Thromboxan beim Asthma bronchiale ein Mediator der entzündlichen Reaktion ist, kann durch die

Anwendung dieser Thromboxan-Rezeptor-Blocker vor allem die für das chronische Asthma charakteristische Hyperreakтивität abgeschwächt oder sogar beseitigt werden.

Die neuen Thromboxan-Rezeptor-Blocker sind weiter protektiv wirksam bei Gastritis und Ulcusneigung und somit zur Rezidivprophylaxe derselben einsetzbar. In einem Modell der experimentellen akuten Pankreatitis konnte der Verlauf durch den Einsatz eines Thromboxan-Antagonisten gebessert werden. Es ist somit zu erwarten, daß zumindest bestimmte Formen der akuten Pankreatitis beim Menschen in ihrer Prognose durch den Einsatz dieser Thromboxan-Antagonisten verbessert werden können.

Zusätzlich vermögen diese neuen Verbindungen den Acetateinbau in Cholesterin zu hemmen und eignen sich daher auch zur Behandlung von Fettstoffwechselerkrankungen, die mit gesteigerter Cholesterinsynthese einhergehen. Besonders zu betonen ist ihr ausgeprägter antiatherogener Effekt bei erhöhter Serumcholesterinwerten, der sich in einer Reduktion der Plaquebildung besonders in den Coronararterien und in der Aorta zeigt.

Da der Diabetes mit einer gesteigerten Thromboxanbildung einhergeht, lassen sich durch die chronische Anwendung dieser Thromboxan-Antagonisten die typischen Spätschäden an Gefäßen der Niere und am Auge in ihrer Entwicklung verzögern oder sogar verhindern.

Auch bei einer Reihe von immunologisch oder nicht-immunologisch bedingten Nierenerkrankungen, wie z. B. Glomerulonephritis, akutem Nierenversagen, Transplantatabstoß und durch nephrotoxische Substanzen bedingter Nierenschädigung, wurde eine vermehrte Ausscheidung von Thromboxan B2 im Urin beobachtet. Bei diesen Erkrankungen ist eine Intervention mit den neuen Thromboxan-Antagonisten im Hinblick auf die Erhaltung der Nierenfunktion erfolgversprechend.

Da bei Tumorzellen eine vermehrte Thromboxansynthese nachgewiesen wurde und gleichzeitig die Proliferation dieser Zellen durch die Gabe von Thromboxan-Antagonisten gehemmt werden konnte, stellen diese eine wirkungsvolle adjuvante Therapie dar.

Bei der pathologischen Schwangerschaft wird eine Störung des Gleichgewichts der Prostaglandine aus ursächlich angesehen. Daher kann durch Blockade der Thromboxan- und PGF2alpha-Rezeptoren insbesondere die vorzeitige Wehentätigkeit unterbrochen werden und bei Schwangerschaftsgestose bzw. Eklampsie ein günstiger Verlauf erzielt werden. Daneben lassen sich hierdurch auch die prostaglandinbedingten Symptome der Dysmenorrhoe und des prämenstruellen Syndroms therapieren.

Als Arylrest R<sub>1</sub>, allein oder in Verbindung mit einer Alkyl- oder Alkenylkette, sind in allen Fällen aromatische Kohlenwasserstoffe mit 6–14 C-Atomen, insbesondere der Phenyl-, der Biphenylyl-, der Naphthyl- und der Fluorenylrest, zu verstehen. Diese Arylreste können in allen möglichen Positionen ein-, zwei- oder dreifach substituiert sein, wobei als Substituenten Halogen, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkylchlo, Trifluormethoxy, Hydroxy, Carboxy, Trifluormethyl oder Cyan in Frage kommen. Bevorzugt ist der Phenylrest, der durch Halogen (bevorzugt Chlor und Brom), Methoxy, Methyl oder Trifluormethyl substituiert sein kann.

Als Aralkylreste R<sub>1</sub> kommen solche in Frage, deren geradkettiger oder verzweigter Alkylenanteil 1–5 Kohlenstoffatome enthält. Bevorzugt Aralkylreste R<sub>1</sub> sind der Phenethyl- und der 4-Chlor-phenethylrest.

Unter Aralkenylresten R<sub>1</sub> sind solche zu verstehen, deren Alkenylenanteil 2–3 Kohlenstoffatome enthält. Hier sind bevorzugt der Styrylrest und der 4-Chlor-styrylrest.

Unter den Alkyl-, Alkoxy- und Alkylthiosubstituenten der Aryl-, Aralkyl- und Aralkenylreste sind Reste mit 1–4 C-Atomen bevorzugt, insbesondere die Methyl-, Ethyl-, iso-Butyl- und tert.-Butyl-Gruppe sowie die Methoxy- und die Methylthio-Gruppe.

Unter Halogen ist in allen Fällen Fluor, Chlor und Brom zu verstehen.

Als Alkylgruppen R<sub>2</sub> kommen geradkettige oder verzweigte mit 1–16 C-Atomen in Frage, bevorzugt sind die Gruppen Methyl und Octyl.

Als Aralkylgruppen R<sub>2</sub> kommen solche in Frage, in denen der Arylrest eine Phenyl- oder eine 4-Chlorphenyl-Gruppe darstellt und der Alkylteil aus 1 bis 2 Kohlenstoffatomen besteht. Bevorzugt sind der 4-Chlorbenzyl- und der 4-Chlor-phenethylrest.

Die Acylreste R<sub>2</sub> leiten sich von aliphatischen Carbonsäuren mit 2–16 C-Atomen, von araliphatischen und von aromatischen Carbonsäuren ab. Bevorzugte Acylgruppen sind Acetyl, Isobutyroyl, Cinnamoyl, Benzoyl, 4-Chlor-benzoyl und 4-Aminobenzoyl sowie n-Octanoyl und n-Hexadecanoyl.

m bedeutet bevorzugt die Zahl 2, für n dagegen seien die Zahlen 1 bis 4 bevorzugt.

R<sub>3</sub> bedeutet bevorzugt Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1–4 C-Atomen, die endständig durch eine Carboxylgruppe oder eine Hydroxygruppe substituiert ist. Die bevorzugte Hydroxylgruppe ist die Hydroxyethylgruppe.

R<sub>4</sub> bedeutet bevorzugt ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, welche ggf. endständig durch Carboxyl oder Hydroxyl substituiert ist. Im letzteren Falle ist auch hier die Hydroxyethylgruppe bevorzugt. Bedeutet R<sub>4</sub> einen Phenylrest, so sind besonders bevorzugt der unsubstituierte und der durch ein oder zwei Chloratome substituierte Phenylrest. Heteroaryl bedeutet einen 5- oder 6gliedrigen Ring, mit einem oder mehreren Heteroatomen, wobei hierunter die Atome O, N, S, SO oder SO<sub>2</sub> zu verstehen sind. Besonders bevorzugt sind beispielsweise folgende Reste: Pyridin, das in 2-, 3- oder 4-Stellung mit dem Stickstoffatom der NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-Gruppe verknüpft ist, ferner der 1,2,4-Triazin-, Pyridazin-, Pyrazol-, Pyrazin-, Pyrimidin-, 1H-1,2,4-Triazol-, Thiazol- und der 1,3,4-Thiadiazol-Rest. Die Heterozyklen können ggf. mit C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Acyl-, Phenyl-, Halogen-, Cyano- oder Carboxyl-Substituenten verknüpft sein. Als besonders bevorzugte Cycloalkylreste R<sub>4</sub> haben der Cyclopentyl- und der Cyclohexylrest zu gelten. Als bevorzugte Acylreste haben die unter R<sub>2</sub> definierten auch hier zu gelten.

Bedeutet R<sub>4</sub> eine Gruppe

5

10

15

20

25

30

35

40

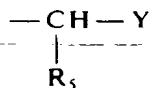
45

50

55

60

65



5

so gilt:

$\text{R}_5$  bedeutet bevorzugt ein Wasserstoffatom oder eine unverzweigte oder verzweigte Alkylkette mit 1—4 C-Atomen, welche ggf. endständig substituiert ist.

Als bevorzugte Substituenten sind zu nennen:

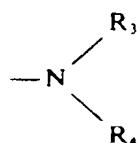
10 Carboxyl, Aminocarbonyl, Mono- bzw. Di- $\text{C}_1\text{---C}_6$ -alkylaminocarbonyl,  $\text{C}_1\text{---C}_6$ -Alkoxy carbonyl,  $\text{C}_1\text{---C}_6$ -Alkylthio, Phenylthio, Hydroxyl, Phenyl und 4-Imidazolyl.

$\text{Y}$  bedeutet bevorzugt eine Carboxylgruppe, kann aber auch  $\text{C}_1\text{---C}_6$ -Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Cyano, Formyl, Hydroxymethyl, Aminomethyl oder eine Orthoestergruppe bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt sind solche Verbindungen I, in denen  $\text{Y} = \text{COOH}$  und bei denen  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_5$  zusammen mit  $\text{Y} = \text{COOH}$  die Struktur einer essentiellen Aminosäure ergeben. Dazu gehören auch alle möglichen Isomeren und deren Gemische/Razemate.

Zu den Aminosäuren zählen insbesondere Alanin, Arginin, Asparagin, Asparaginsäure, Cystein, Cystin, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Prolin, Serin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin, Valin, Homocystein, Homoserin, Hydroxylysine, Hydroxyprolin, Ornithin, Sarkosin, Norvalin oder 2-Aminobuttersäure.

Sind  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_4$  Bestandteil eines 5- oder 6gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterozyclus mit einem oder mehreren Heteroatomen, so kommen für die Gruppe



25

Ringverbindungen in Frage, die über ein Stickstoffatom mit der Alkylkette  $\text{Q}-(\text{CH}_2)_n-$  in Formel I verknüpft sind.

Als gesättigte Ringe kommen bevorzugt in Betracht:

Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, 1,1-Dioxothiomorpholin, Piperazin, durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe am Stickstoff substituiertes Piperazin.

Als ungesättigte Ringverbindung kommen bevorzugt in Frage:

Pyrrol, Pyrazol und Imidazol, sowie Benz annellierte Verbindungen, wie Indol, Carbazol oder Verbindungen vom Purin-Typ.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen

40  $\text{R}_1$  4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Methoxyphenyl- oder 4-Trifluormethylphenyl,

$\text{R}_2$  Wasserstoff,

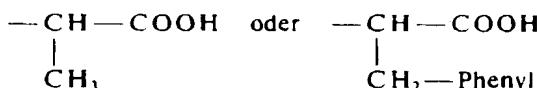
m die Zahl 2,

Q eine Bindung oder Sauerstoff,

n die Zahl 1, 2, 3 oder 4,

45  $\text{R}_3$  Wasserstoff,

$\text{R}_4$  Phenyl, Cyclohexyl, Pyridyl, Pyrazolyl oder den Rest  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ :



50

oder  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_4$  zusammen mit dem Stickstoffatom einen Piperidin-, Piperazin-, Morpholin-, Pyrrol-, Imidazol-, Pyrazol-, Indol- oder Carbazol-Ring bilden.

55

Für den Fall, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I eine Carboxylfunktion enthalten, kommen als Ester dieser Carbonsäuren solche mit niederen einwertigen Alkoholen (wie z. B. Methanol oder Ethanol) oder mit mehrwertigen Alkoholen (wie z. B. Glycerin) in Frage, es seien aber auch solche Alkohole eingeschlossen, die noch andere funktionelle Gruppen enthalten, wie z. B. Ethanolamin.

60

Als Amide dieser Carbonsäuren werden solche beansprucht, in denen die Aminkomponente z. B. Ammoniak, ein niederes Dialkylamin wie z. B. Diethylamin oder ein Hydroxylalkylamin wie z. B. Ethanolamin oder Diethanolamin ist. Andere beanspruchte Aminkomponenten sind Alkyl-, Aralkyl- und Arylpiperazine.

65

Gegenstand der Erfindung sind auch die als Ausgangsmaterial für das Verfahren a) einzusetzenden neuen Carbonamide der allgemeinen Formel II. Verbindungen II, in denen  $\text{NR}_3\text{R}_4$  die Bedeutung einer Aminosäure hat, in denen also  $\text{R}_3 = \text{H}$  und  $\text{R}_4 = -\text{CH}(\text{R}_5)\text{---Y}$ , sind in der Anmeldung DE-A 39 42 923.7 beschrieben. Ferner sind nachstehend benannten Verbindungen in EP-A 4 001 beschrieben:

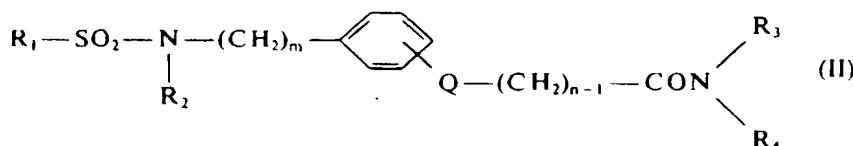
- 1) 4-[2-(Benzoylsulfonamido)ethyl]phenylessigsäure-[4-methylpiperazid]
- 2) 4-[2-(Benzolsulfonamido)ethyl]phenoxyacetamid

3) 4-[2-(Benzolsulfonamido)ethyl]phenoxyessigsäure-(1-hydroxy-2-propylamid)  
4) 4-[2-(Benzolsulfonamido)ethyl]phenoxyessigsäure-(2-carboxyethylamid)  
5) 4-[2-(Benzolsulfonamido)ethyl]phenoxyacetanilid und  
6) 4-[2-(Benzolsulfonamido)ethyl]phenoxyessigsäure-(4-carboxyanilid)

Die neuen Carbonamide der Formel II werden nach an sich bekannten Verfahren aus der entsprechenden Carbonsäure oder einem reaktiven Derivat derselben durch Umsetzung mit den entsprechenden Aminen hergestellt.

Die Herstellung der neuen Amine der allgemeinen Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man

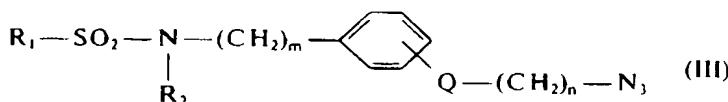
a) ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel III



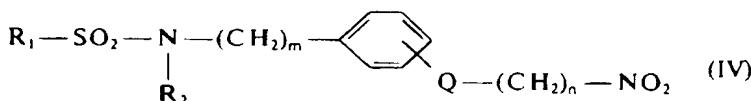
**b)** anstelle von Carbonamiden gemäß a) andere, ein Stickstoffatom enthaltende Funktionen, reduziert:

Liste von

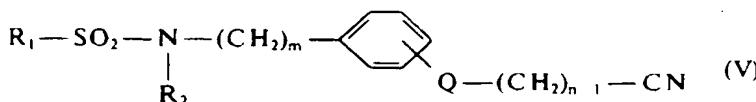
1. Azide III



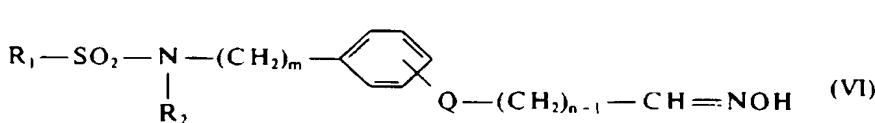
## 2. Nitroalkane IV



### 3. Nitrile V

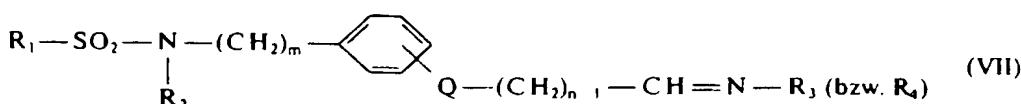


#### 4. Oxime VI



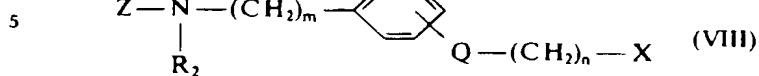
wobei jeweils primäre Amine ( $\text{I}, \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$ ) entstehen, oder

5 Schiff-Basen VII

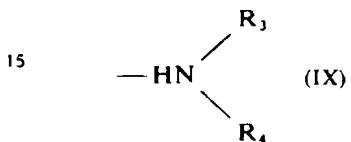


wobei sekundäre Amine entstehen oder

## c) eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII



10      in welcher  $R_2$ ,  $Q$ ,  $m$  und  $n$  die oben angegebene Bedeutung haben,  $Z$  eine Schutzgruppe für die Aminfunktion und  $X$  eine reaktive Gruppe darstellen, in an sich bekannter Weise zunächst mit einer gegebenenfalls optisch aktiven Verbindung der allgemeinen Formel IX

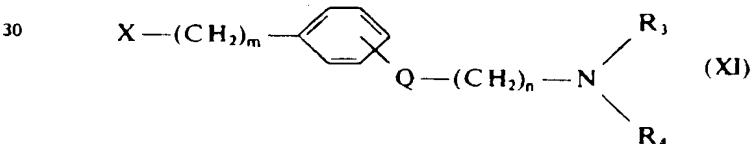


20      ( $R_3$  und  $R_4$  haben auch hier die oben angegebene Bedeutung) und dann, nach Abspaltung der Schutzgruppe  $Z$ , mit einer Sulfonsäure der allgemeinen Formel X

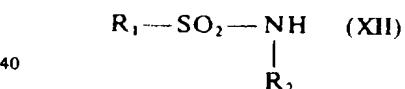


bzw. mit einem Derivat derselben umsetzt,  
oder

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel XI

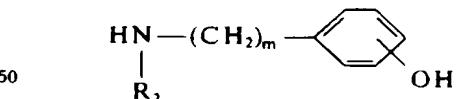


35      mit einem Sulfonamid der allgemeinen Formel XII

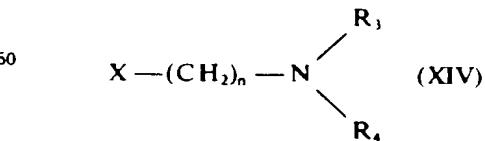


45      zur Umsetzung bringt, wobei  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X$ ,  $Q$ ,  $m$  und  $n$  die oben angegebene Bedeutung haben, oder für den Fall, daß  $Q = \text{Sauerstoff}$  ist.

e) 1. ein Amin der allgemeinen Formel XIII

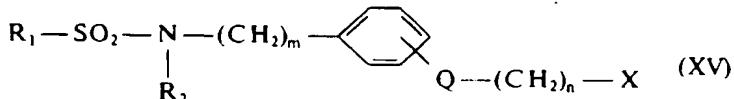


55      in welcher  $R_2$  und  $m$  die oben angegebene Bedeutung haben, gegebenenfalls unter intermediärem Schutz oder Amino- bzw. Hydroxygruppe, in an sich bekannter Weise in beliebiger Reihenfolge mit einer Sulfonsäure der allgemeinen Formel X bzw. einem Derivat derselben und mit einer gegebenenfalls optisch aktiven Verbindung der allgemeinen Formel XIV



65      umsetzt, wobei  $X$ ,  $n$ ,  $R_3$  und  $R_4$  die oben angegebene Bedeutung haben.

f) Als spezielles Verfahren für die Darstellung von primären Aminen (I,  $R_3 = R_4 = \text{H}$ ) ist die Delepine-Reaktion zu nennen, welche in der Umsetzung einer Verbindung der Formel XV

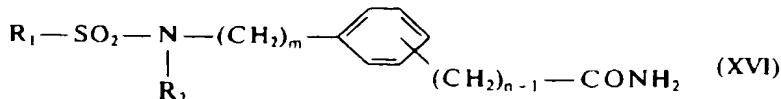


5

in welcher  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $\text{Q}$  und  $\text{X}$  die angegebene Bedeutung haben, mit Hexamethylentetramin zu einem quaternären Ammoniumsalz und nachfolgender Hydrolyse besteht.

g) Primäre Amine (I,  $\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{Q}=\text{Bindung}$ ) erhält man auch durch Hofmannschen Abbau von Carbonsäureamiden XVI

10

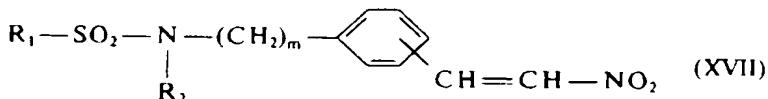


15

mittels Alkalihypobromit.

h) Als spezielles Verfahren für die Herstellung von primären Phenethylaminen (I,  $\text{Q}=\text{Bindung}$ ,  $n=2$ ,  $\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ ) ist die Reduktion von Nitrostyrolen XVII

20



25

zu nennen.

Für die Reduktion der Carbonamide gemäß Verfahren a) bzw. der Azide, Nitro- und Cyanoverbindungen, Oxime bzw. Schiff-Basen gemäß Verfahren b) können im Prinzip alle für die jeweiligen Gruppen literaturbekannten Verfahren angewandt werden. Als Reduktionsmittel bieten sich an:

30

Komplexe Bor- und Aluminiumhydride, Borwasserstoff-Komplexe, Aluminiumhydrid ( $\text{LiAlH}_4 + \text{AlCl}_3$ ), Wasserstoff in statu nascendi (Alkohol + Natrium) sowie katalytisch angeregter Wasserstoff, ggf. unter Druck. Enthalten die zu reduzierenden Carbonamide II solche Gruppen  $\text{R}^3$  bzw.  $\text{R}^4$ , welche mit starken Reduktionsmitteln ebenfalls verändert würden (z. B. Alkoxy carbonyl), so wandelt man das Carbonamid zunächst mit  $\text{PCl}_5$  in einen "Vilsmeier-Komplex" um und reduziert diesen dann mit einem milde wirkenden Reduktionsmittel wie Natriumborhydrid oder Zink zu Ethanol.

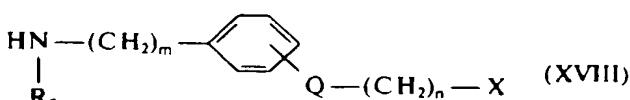
35

Die bei Verfahren b) eingesetzten Ausgangsverbindungen sind zum Teil neu und können nach an sich bekannten Verfahren aus entsprechenden Alkoholen oder Aldehyden erhalten werden. Die Nitrile der Formel II sind z. B. teilweise in der EP-A 3 56 989 beschrieben und können nach den angeführten Verfahren hergestellt werden.

40

Die Umsetzungen einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII mit einem Amin der allgemeinen Formel IX (d. h. Verfahren c) erfolgt zweckmäßig so, daß man zunächst die Aminogruppe einer Verbindung der allgemeinen Formel XVIII

45



50

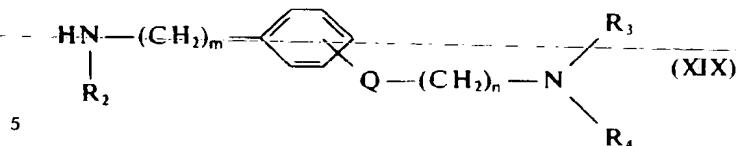
in der  $\text{R}_2$ ,  $m$ ,  $n$  und  $\text{X}$  die oben angegebene Bedeutung haben mit einer leicht wieder abspaltbaren Schutzgruppe blockiert, so daß eine Verbindung VIII entsteht. Besonders geeignet sind hier die aus der Peptidchemie bekannten, durch Hydrierung oder durch saure Hydrolyse leicht zu entfernenden Schutzgruppen wie z. B. die Benzyloxycarbonylgruppe. Geeignet sind auch Schutzgruppen wie die Phthalimidogruppe, die nach erfolgter Kondensation zwischen VIII und IX z. B. mittels Hydroxylamin leicht wieder abgespalten werden kann. Gelegentlich kann man auf die Wiederabspaltung ganz verzichten, indem man von vornherein die Gruppe  $\text{R}_1-\text{SO}_2-$  einführt. Als reaktive Gruppen X der Verbindungen VIII (wie auch aller folgenden, X enthaltenden Verbindungen) kommen insbesondere solche infrage, bei denen X ein Halogenatom oder eine Alkylsulfonyloxy- bzw. Arylsulfonyloxygruppe darstellt. Die Umsetzung einer Verbindung VIII mit einer Verbindung IX erfolgt zweckmäßig in inerten Lösungsmitteln wie z. B. Toluol oder Methylenechlorid, wobei man als Säureakzeptor zweckmäßig einen Überschuß eines tert. Amins wie z. B. Pyridin oder Triethylamin zusetzt.

55

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt nach Verfahren, wie sie aus der Peptidchemie literaturbekannt sind. So läßt sich die Benzyloxycarbonylgruppe z. B. durch katalytische Hydrierung, aber auch durch saure Hydrolyse z. B. mit wässriger  $\text{HBr}$ -Lösung, abspalten. Die daraus resultierenden Verbindungen der allgemeinen Formel XIX

60

65



in der  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $m$ ,  $n$  und  $\text{Q}$  die oben angegebene Bedeutung haben, werden nun in Sulfonamide überführt. Als reaktive Derivate der Sulfonsäuren  $\text{X}$  kommen insbesondere deren Halogenide sowie deren Ester in Betracht.

10 Die Umsetzungen der bevorzugt angewandten Sulfonsäurechloride mit den Verbindungen XIX erfolgen zweckmäßig unter Zusatz eines säurebindenden Mittels, wie z. B. Alkaliacetat, Alkalicarbonat, Alkalihydrogencarbonat, Natriumphosphat, Alkalihydroxid, Calciumoxid, Calciumcarbonat oder Magnesiumcarbonat. Diese Funktion können aber auch organische Basen wie z. B. Pyridin oder Triethylamin übernehmen, wobei als inertes Lösungsmittel z. B. Ether, Methylenchlorid, Dioxan, Toluol oder ein Überschuß des tertiären Amins dient. Beim Einsatz anorganischer Säurebinder verwendet man als Reaktionsmedium z. B. Wasser, wäßriges Ethanol oder wäßriges Dioxan.

15 Für die unter d) beschriebene Umsetzung zwischen einer Verbindung XI mit einem Sulfonamid XII hat es sich als besonders vorteilhaft erwiesen, ein primäres Sulfonamid XII,  $\text{R}_2=\text{H}$  zunächst durch Umsetzung z. B. mit Hexamethyldisilazan in das Trimethylsilylsulfonamid XII, hier  $\text{R}_2=-\text{SiMe}_3$ , umzusetzen. Dessen Umsetzung mit XI liefert ein Produkt, welches frei von disubstituiertem Sulfonamid ist. Ein anderer Weg bedient sich der Alkalalisalze der Sulfonamide XII: Zwei Mol Sulfonamid XII werden mit einem Mol alkoholischer Natriumalkoholat-Lösung zur Trockne eingedampft. Das erhaltene Gemisch wird nun mit einem Mol einer Verbindung XI umgesetzt. Auch so läßt sich die Kondensation des Sulfonamids mit zwei Mol XI verhindern.

20 Das unter e) skizzierte Verfahren führt man zweckmäßig in zwei Stufen durch. Die Kondensation der 25 Verbindungen der allgemeinen Formel XIII mit Sulfonsäuren ( $\text{X}$ ) oder deren Derivaten einerseits und Verbindungen der allgemeinen Formel XIV andererseits wird vorzugsweise so durchgeführt, daß man zunächst eine der beiden reaktiven Gruppen der Verbindung XIII mit einer leicht abspaltbaren Schutzgruppe blockiert, die erhaltene Verbindung mit einer Sulfonsäure ( $\text{X}$ ) oder einem Derivat davon bzw. mit einer Verbindung der 30 allgemeinen Formel XIV umsetzt, die Schutzgruppe wieder abspaltet und anschließend dieses reaktive Zwischenprodukt mit der noch nicht eingesetzten Verbindung der allgemeinen Formel XIV bzw. ( $\text{X}$ ) umsetzt. Bevorzugt wird ein Verfahren, bei dem die an der Aminogruppe geschützte Verbindung XIII (d. h. die Verbindung XX) zunächst mit einer Verbindung XIV zur Umsetzung gebracht wird. Nach Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt dann die Reaktion mit einer Sulfonsäure ( $\text{X}$ ) bzw. mit einem ihrer Derivate:

35

40

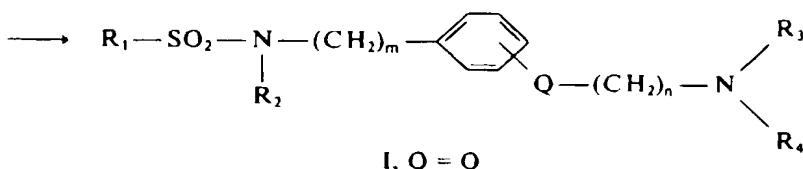
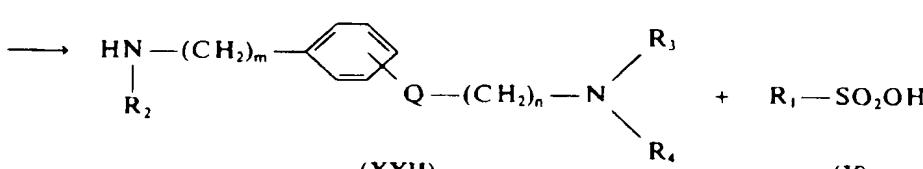
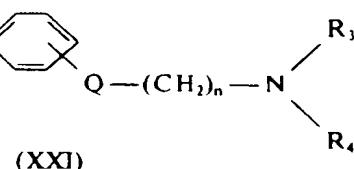
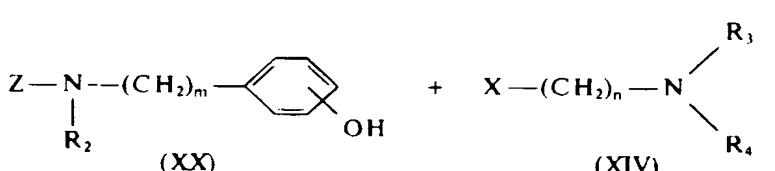
45

50

55

60

65



Die in den oben stehenden Formeln verwendeten Symbole haben die bereits angegebene Bedeutung.

Die Reaktion eines Phenols XX mit einer aktivierten Verbindung XIV wird zweckmäßig so ausgeführt, daß man das Phenol in Form seines Natrium- oder Kaliumsalzes einsetzt. Als Reaktionsmedium dienen Lösungsmittel.

tel wie z. B. Toluol, Methylethylketon, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid.

Die gegebenenfalls nachträgliche N-Alkylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), in der R<sub>2</sub> = Wasserstoff bedeutet, kann nach bekannten Methoden durchgeführt werden, vorzugsweise, indem man sie mit einem Alkylhalogenid oder einem Dialkylsulfat in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie z. B. Kaliumcarbonat umsetzt. Für den Fall, daß R<sub>3</sub> oder/und R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom bedeuten, müssen diese Wasserstoffatome intermediär durch eine Schutzgruppe ersetzt werden. Als Schutzgruppen dienen auch hier die aus der Peptidchemie bekannten, z. B. die Benzyloxycarbonylgruppe.

Gleiches gilt für den Fall, daß R<sub>2</sub> einen Acylrest darstellt. Auch hier ist die nachträgliche Acylierung einer Verbindung der Formel I, in welcher R<sub>2</sub> = H darstellt und ggf. R<sub>3</sub> oder/und R<sub>4</sub> eine Schutzgruppe bedeutet, bevorzugt.

Die Einrichtung einer Acylgruppe R<sub>2</sub> in ein Sulfonamid der allgemeinen Formel (I) (R<sub>2</sub> = H) erfolgt unter Bedingungen, wie sie für die Acylierung von Aminen üblich sind: Umsetzen mit einem aktiven Carbonsäure-Derivat, z. B. einem Säurehalogenid, einem gemischten Anhydrid oder einem aktiven Ester, in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart von Basen. Als inerte Lösungsmittel kommen beispielsweise Methylchlorid, Benzol, Dimethylformamid u. ä. in Frage.

Da die nachfolgende Abspaltung der Schutzgruppe R<sub>3</sub> oder/und R<sub>4</sub> durch Hydrolyse auch zur Hydrolyse der eben eingeführten Acylfunktion R<sub>2</sub> führen könnte, sind vor der Acylierung solche Schutzgruppen R<sub>3</sub> oder/und R<sub>4</sub> einzuführen, die sich auf anderem Wege, also z. B. durch Hydrieren, wieder entfernen lassen.

Für den Fall, daß R<sub>4</sub> eine Gruppe  $-\text{CH}(\text{R}_5)\text{COOH}$  bedeutet, lassen sich Verbindungen der allgemeinen Formel I besonders gut darstellen, indem an Stelle von Reaktionskomponenten mit freier Carboxylgruppe solche mit "maskierter Carboxylfunktion" eingesetzt. Man erhält dann zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R<sub>4</sub> eine Gruppe  $-\text{CH}(\text{R}_5)-\text{Y}$  darstellt, wobei Y die Bedeutung Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Cyano, Formyl, Hydroxymethyl, Aminomethyl oder einer Orthoestergruppe haben kann. Die Umwandlung dieser Gruppen in die Carboxylfunktion erfolgt dann nach literaturbekannten Verfahren durch Hydrolyse (Alkoxy carbonyl, Cyano, Orthoester) oder Oxidation (Formyl, Hydroxymethyl, Aminomethyl).

Umgekehrt kann man aber auch die Carbonsäuren I, R<sub>4</sub> =  $-\text{CH}(\text{R}_5)-\text{COOH}$  in üblicher Weise verestern, wobei Verbindungen I, R<sub>4</sub> =  $-\text{CH}(\text{R}_5)-\text{COOR}_6$  entstehen (zum Umfang der Bedeutung von R<sub>6</sub> siehe weiter unten) oder deren Ester mit einem bestimmten Rest R durch Umester in einen Ester mit einem anderen Rest R umwandeln. Die Veresterung der Carbonsäuren wird zweckmäßig in Gegenwart eines sauren Katalysators wie z. B. Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, oder eines stark sauren Ionenaustauschharzes, vorgenommen. Umesterungen hingegen erfordern den Zusatz einer geringen Menge einer basischen Substanz, z. B. eines Alkali- oder Erdalkalihydroxids oder eines Alkalialkoholats. Für die Veresterung der Carboxygruppe bzw. für eine Umesterung eignen sich prinzipiell alle Alkohole. Bevorzugt sind die niederen einwertigen Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Propanol, sowie mehrwertige Alkohole, z. B. Glycerin oder Alkohole mit anderen funktionellen Gruppen, wie Ethanolamin oder Glycerinether.

Die erfundungsgemäßen, von den Carbonsäuren der allgemeinen Formel I, R<sub>4</sub> =  $-\text{CH}(\text{R}_5)\text{COOH}$  abgeleiteten Amide werden bevorzugt nach an sich bekannten Methoden aus den Carbonsäuren oder ihren reaktiven Derivaten (wie z. B. Carbonsäurehalogeniden, -estern, -aziden, -anhydriden oder gemischten Anhydriden) durch Umsetzung mit Aminen hergestellt. Als Aminokomponenten kommen z. B. Ammoniak, Alkylamine, Dialkylamine, aber auch Aminoalkohole wie z. B. Ethanolamin und 2-Aminopropanol in Frage. Andere wertvolle Aminokomponenten sind Alkyl-, Aralkyl- und Arylpiperazine.

Zur Herstellung von Salzen mit pharmakologisch verträglichen organischen oder anorganischen Basen, wie z. B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Ammoniumhydroxid, Methylglukamin, Morphin oder Ethanolamin können die Carbonsäuren mit den entsprechenden Basen umgesetzt werden. Auch Mischungen der Carbonsäuren mit einem geeigneten Alkalicarbonat bzw. -hydrogencarbonat kommen in Betracht.

Zu reinen Enantiomeren der Verbindungen der Formel I kommt man entweder durch Razematspaltung (über Salzbildung mit optisch aktiven Basen), oder, indem man in die Synthesen gemäß Verfahren c) und d-f) jeweils optisch reine Amine/Aminosäuren einsetzt.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z. B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I können in flüssiger oder fester Form oral und parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und/oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- oder Borat-Puffer, Ethanol, Dimethylsulfoxid, Komplexbildner (wie Ethylenediamintetraessigsäure), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung, oder Polyethylen-Derivate von Sorbitanhydriden.

Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäure, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, oder feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für die orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Bevorzugt im Sinne der Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen der Formel I die folgenden:

1) 1-[2-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-aminoethan

2) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-3-aminopropan

3) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-4-aminobutan; Hydrochlorid, Schmp. 153°C

- 4) 1-[3-[2-(4-Methyl-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-aminoethan, Hydrochlorid, Schmp. 128–130°C  
 5) 1-[3-[2-(Trifluormethyl-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-aminoethan  
 6) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-4-aminobutan  
 7) 1-[4-[2-(4-Methyl-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-piperidinoethan  
 5 8) 1-[3-[2-(4-Methyl-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-piperidinoethan  
 9) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-anilinoethan; Hydrochlorid, Schmp. 124–126°C  
 10) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(cyclohexylamino)ethan; Hydrochlorid, Schmp. 150–151°C  
 11) N-[2-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]ethyl]glycin  
 10 12) N-[2-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]ethyl]L-alanin  
 13) N-[2-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]ethyl]L-alanin  
 14) N-[2-[3-[2-(4-Methyl-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]ethyl]L-alanin  
 15) N-[2-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]ethyl]phenylalanin  
 16) N-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]benzyl]glycin  
 15 17) N-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]benzyl]L-alanin  
 18) N-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenethyl]glycin  
 19) N-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenethyl]L-alanin  
 20) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(3-pyridylamino)ethan  
 21) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-2-(4-pyridylamino)ethan  
 20 22) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-2-(2-pyridylamino)ethan  
 23) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-2-(3-pyrazolylamino)ethan  
 24) N-[2-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]ethyl]pyrrol  
 25) N-[2-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]ethyl]pyrrol  
 26) N-[2-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]ethyl]imidazol  
 25 27) N-[2-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]ethyl]imidazol  
 28) N-[2-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]ethyl]pyrazol  
 29) N-[2-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]ethyl]pyrazol  
 30) N-[2-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]ethyl]indol  
 31) N-[2-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]ethyl]indol  
 30 32) N-[2-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]ethyl]carbazol

Ebenfalls bevorzugt sind neue Carbonamide der Formel II als Zwischenprodukte, die zu den bevorzugten Verbindungen No. 1–10 und 20–32 führen, sowie die in den Beispielen 1–3 beschriebenen Verbindungen.

Die nachfolgenden Beispiele zeigen einige der zahlreichen Verfahrensvarianten, die zur Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können. Sie sollen jedoch keine Einschränkung im Sinne des Erfindungsgedankens darstellen.

#### Vorstufen: Carbonsäureamide der allg. Formel II

40

#### Beispiel 1

##### 2-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]essigsäure-piperidid

Ein Gemisch aus 10,0 g (28 mmol) 2-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]essigsäure, 10 ml Thionylchlorid und 3 Tropfen DMF wird zwei Std. bei 60°C gerührt. Dann destilliert man überschüssiges Thionylchlorid i. Vak. ab und löst den Rückstand in 50 ml Methylenchlorid. Diese Lösung tropft man unter Eiskühlung zu einer Lösung aus 7,22 g (85 mmol) Piperidin und 80 ml Methylenchlorid. Anschließend wird eine Std. lang unter Eiskühlung, dann eine Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dann schüttelt man nacheinander zweimal mit 2 N HCl, zweimal mit Wasser und zweimal mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung aus. Dann trocknet man über Magnesiumsulfat, dampft ein und kristallisiert aus Essigester um.  
 Ausb.: 7,2 g (61%); Schmp. 110°C.

In Analogie dazu wurde hergestellt:

- a) 3-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]propionamid  
 55 aus 3-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]propionsäure, SOCl<sub>2</sub> und Ammoniak. Das Säurechlorid wurde in Methylenchlorid gelöst, dann mit Ammoniak begast.  
 Ausb. 77% d. Th.; Schmp. 169–170°C (Methanol).  
 b) 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure, SOCl<sub>2</sub> und Diethylamin.  
 Ausb. 80% d. Th.; farbl. Öl.
- 60 Aus 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure, SOCl<sub>2</sub> und dem entsprechenden Amin wurden außerdem dargestellt:
- d) 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyacetyl piperidid  
 Ausb. 77% d. Th.; Schmp. 122–123°C (Ethanol)  
 e) 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyacetyl diethylamid  
 Ausb. 87% d. Th.; Schmp. 78–80°C (Essigester + Isohexan)  
 f) 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-(2-hydroxyethylamid)

Ausb. 65% d. Th.; farbl. Öl.

g) 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure]-2-[bis(2-hydroxyethyl)amid]

Ausb. 66% d. Th.; farbl. Öl.

h) 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäuremorpholid

Ausb. 86% d. Th.; Schmp. 110–111°C (Ethanol).

i) 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-(4-methyl-piperazid)

Ausb. 98% d. Th.; Schmp. 139–141°C (Ethanol)

### Beispiel 2

#### 4-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]butyramid

Zu einer auf –10°C abgekühlten Lösung aus 100 ml abs. THF, 4,32 g (43 mmol) Triethylamin und 14,4 g (36 mmol) 4-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]buttersäure tropft man langsam ein Gemisch aus 4,02 g (37 mmol) Chlorameisensäureethylester und 30 ml abs. THF. Man läßt auf Raumtemperatur kommen, röhrt weitere 30 min und saugt ausgefallenes Triethylamin-Hydrochlorid ab. Das Filtrat wird nun unter Eiskühlung mit Ammoniak begast. Dann wird 6 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt, eingedampft und mit 2 N HCl versetzt. Man gibt Essigester zu, durchmischt sehr heftig und trennt die Phasen. Die Essigesterphase wird zweimal mit Bicarbonatlösung und zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, dann mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Nach Umkristallisieren aus Essigester erhält man farblose Kristalle.

Ausb.: 12,8 g (89% d. Th.); Schmp. 110–112°C.

### Beispiel 3

#### 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-[bis(2-hydroxyethyl)amid]

Man hält ein Gemisch aus 9,44 g (25 mmol) 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-ethylester, 30 ml Methanol und 30 ml Diethanolamin fünf Stdn. auf Rückflußtemperatur und dampft anschließend ein. Der Rückstand wird mit 300 ml Essigsäureethylester versetzt. Man röhrt diese Lösung mit so viel 2 N HCl, daß die wäßrige Phase sauer reagiert. Sie wird abgetrennt, die Essigesterphase wird mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und schließlich eingedampft.

Ausb. 9,1 g (80% d. Th.); farbl. Öl.

In analoger Weise wurden aus

4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-ethylester und dem entsprechenden Amin dargestellt:

a) 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-(2-hydroxyethylamid)

Ausb. 91%; Schmp. 112–114°C

b) 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-morpholid

Ausb. 91 g d. Th.; farbl. Öl.

d) 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäureamid

Der Ester wird in Methanol gelöst. Man gibt in der Kälte flüssiges NH<sub>3</sub> zu, läßt bei Raumtemperatur überschüssiges NH<sub>3</sub> abdampfen und saugt ausgefallenes Produkt ab.

Ausb. 88% d. Th.; Schmp. 158–159°C.

### Amine der allg. Formel I

### Beispiel 4

#### 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-aminoethan

Zu einer Suspension aus 1,55 g (41 mmol) LiAlH<sub>4</sub> und 200 ml abs. THF tropft man bei Raumtemperatur unter Röhren eine Lösung aus 10,0 g (27 mmol) 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyacetamid (Darst. in EP 8 91 15 911.3 Bsp. 14 beschrieben) und 150 ml abs. THF. Das Gemisch wird zwei Stdn. auf Rückflußtemperatur gehalten, dann abgekühlt und mit Eiswasser zersetzt. Man saugt ab und dampft das Filtrat ein. Das zurückbleibende Öl wird in Methylenechlorid aufgenommen. Man trocknet (MgSO<sub>4</sub>), löst in Ether und fällt durch Zugabe von Chlorwasserstoff enthaltendes Ether das Hydrochlorid. Nach Umkristallisieren aus Ethanol erhält man farblose Kristalle.

Ausbeute: 9,3 g (88% d. Th.); Schmp. des Hydrochlorids: 183°C.

In analoger Weise werden dargestellt:

a) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-diethylamino-ethan aus 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-diethylamid.

Ausb. 77% d. Th.; farbl. Öl, n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,5552

b) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(1-piperidyl)ethan

aus 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-piperidid

Ausb. 90% d. Th.; farbl. Öl, n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,5656

- c) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(1-morpholiny)ethan  
aus 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-morpholid  
Ausb. 85% d. Th.; farbl. Öl,  $n_D^{20} = 1,5633$
- 5 d) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethan  
aus 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-(4-methylpiperazid)  
Ausb. 86% d. Th.; Schmp. des Di-maleinats: 161 – 163°C. Die freie Base ist ein farbl. Öl;  $n_D^{20} = 1,5578$
- e) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(2-hydroxyethylamino)ethan  
aus 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-(2-hydroxyethylamid)  
Ausb. 73% d. Th.; Base: farbloses Öl.
- 10 f) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]ethan  
aus 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-2-[bis(2-hydroxyethyl)amid]  
Ausb. 60% d. Th.; farbl. Öl.
- g) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-aminoethan  
aus 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyacetamid  
15 Ausb. 60% d. Th.; Schmp. Hydrochlorid: 251 – 253°C.
- h) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-diethylamino-ethan  
aus 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-diethylamid  
Ausb. 58% d. Th.; farbl. Öl.
- i) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(1-piperidyl)ethan  
20 aus 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-piperidid  
Ausb. 57% d. Th.; Schmp. Hydrochlorid: 78 – 81°C
- j) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(1-morpholiny)ethan  
aus 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-morpholid  
Ausb.: 53% d. Th.; Schmp. Hydrochlorid: 177 – 179°C.
- 25 k) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(2-hydroxyethylamino)ethan  
aus 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-(2-hydroxyethylamid)  
Ausb.: 62% d. Th.; Schmp. Hydrochlorid: 206 – 208°C.
- l) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]ethan  
aus 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-[bis(2-hydroxyethyl)amid]  
30 Ausb.: 44% d. Th.; glasartige Masse.
- m) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-3-amino-propan  
aus 3-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]propionamid  
Ausb.: 74% d. Th.; Schmp. 124°C (Essigester)
- n) 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-2-(1-piperidyl)ethan  
35 aus 2-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]essigsäure-piperidid  
Ausb.: 51% d. Th.; Schmp. 76 – 78°C.

## Beispiel 5

## 40 1-[4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-2-amino-ethan

Zu 0°C kaltem abs. Ether (250 ml) gibt man in kleinen Portionen 1,63 g (12 mmol) AlCl<sub>3</sub>, danach 0,47 g (12 mmol) LiAlH<sub>4</sub>. Zu der Suspension tropft man nun eine Lösung aus 4,1 g (12 mmol) 4-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]benzylcyanid und 75 ml Ether. Man hält nun zwei Stdn. auf Rückflußtemperatur, kühl ab und zersetzt mit Eis/NaHCO<sub>3</sub>-Lösung. Man filtriert und extrahiert den Al(OH)<sub>3</sub>-Schlamm mehrfach mit heißem Essigester. Die Essigester-Lösung wird getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft. Nach Umkristallisieren aus Essigester beträgt die Ausb. 2,3 g (55% d. Th.), Schmp. 113 – 114°C.

## 50 Beispiel 6

## 50 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-acetamino-ethan

Man röhrt eine Suspension aus 2,0 g (5,1 mmol) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-aminoethan-hydrochlorid (siehe Beispiel 1), 50 ml Methylenchlorid und 1,56 g (15,3 mmol) abs. Triethylamin 15 min, gibt eine katalytische Menge 4-Dimethylaminopyrridin zu und kühl auf 0°C ab. Es wird nun eine Lösung aus 0,4 g (5,1 mmol) Acetylchlorid und 4 ml abs. Methylenchlorid zugetropft. Nach zwei Stunden extrahiert man zweimal mit verd. HCl und dann mit Wasser, trocknet mit MgSO<sub>4</sub> und dampft ein. Das zurückbleibende Öl wird an Kieselgel mit dem Laufmittel Methylenchlorid chromatografiert. Nach dem Eindampfen erhält man ein farbl. Öl, Ausb. 1,3 g (64% d. Th.).

60 In analoger Weise erhält man mit Benzoylchlorid

a) 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-benzoylamino-ethan  
Ausb. 76% d. Th., farbl. Öl.

## 65 Beispiel 7

## 65 1-[3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxy]-2-(cyclohexylamino)ethan

Bei Eisbadtemperatur versetzt man 5,5 g (12,2 mmol) 3-[2-(4-Chlor-phenylsulfonylamino)ethyl]phenoxyessigsäure-cyclohexylamid mit 13 ml (0,142 mol)  $\text{POCl}_3$ , dann entfernt man das Eisbad und röhrt 20 Minuten bei Raumtemperatur. Nun wird überschüssiges  $\text{POCl}_3$  bei 20°C i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in 40 ml Röhren portionsweise 1,52 g (40 mmol)  $\text{NaBH}_4$  zu. Anschließend wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf 0°C versetzt man mit 25 ml Methanol, welches 1 mol HCl im Liter enthält, und röhrt eine weitere Stunde im Eisbad. Anschließend wird bei 30°C eingedampft, man gibt 50 ml 2 N-Na<sub>2</sub>-CO<sub>3</sub>-Lösung zu, extrahiert mit Essigester, trocknet den Extrakt mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und dampft ein. Nach Zugabe von Ether und etwas Aceton wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 4,7 g (82% d. Th.) Hydrochlorid, Schmp. 150—151°C.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

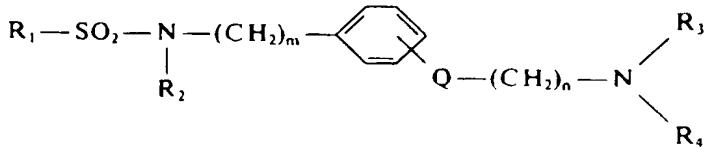
55

60

65

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



in welcher

R<sub>1</sub> eine Aryl-, Aralkyl oder eine Aralkenylgruppe, deren Arylrest jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, Cyan, Alkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Alkylthio, Trifluormethoxy, Hydroxy oder Carboxy substituiert sein kann,

m eine ganze Zahl von 1 bis 3,

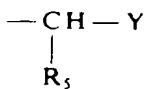
n eine ganze Zahl von 1 bis 5,

R<sub>2</sub> Wasserstoff, eine Alkyl-, Aralkyl- oder Acylgruppe,

Q eine Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R<sub>3</sub> Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe, welche ggf. endständig durch Carboxyl oder durch eine Hydroxygruppe substituiert ist und

R<sub>4</sub> Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe mit 1—4 C-Atomen, welche ggf. endständig durch Carboxyl oder Hydroxyl substituiert ist, eine ggf. substituierte Phenyl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl- oder Acyl-Gruppe oder eine Gruppe

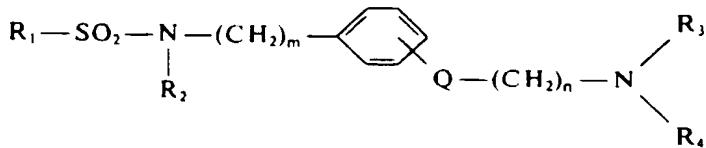


in welcher R<sub>5</sub> eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1—4 C-Atomen darstellt, welche ggf. endständig durch Carboxyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Hydroxy, Mercapto, Alkylthio oder Imidazolyl substituiert ist und

Y eine Carboxy, eine Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl- oder Cyano, Formyl, Hydroxymethyl, Aminomethyl oder eine Orthoestergruppe darstellt, bedeuten

wobei R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> auch Bestandteil eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, ggf. substituierten Heterozyclus mit 1—4 Heteroatomen sein kann, der mit weiteren Ringverbindungen über eine oder mehrere Bindungen annellierte sein kann, sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze, Ester und Amide.

## 2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



in welcher

R<sub>1</sub> eine Aryl-, Aralkyl oder eine Aralkenylgruppe, deren Arylrest jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, Cyan, Alkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Alkylthio, Trifluoromethoxy, Hydroxy oder Carboxy substituiert sein kann,

m eine ganze Zahl von 1 bis 3,

n eine ganze Zahl von 1 bis 5,

R<sub>2</sub> Wasserstoff, eine Alkyl-, Aralkyl- oder Acylgruppe,

Q eine Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R<sub>3</sub> Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe, welche ggf. endständig durch Carboxyl oder durch eine Hydroxygruppe substituiert ist und

R<sub>4</sub> Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe mit 1–4 C-Atomen, welche ggf. endständig durch Carboxyl oder Hydroxyl-substituiert ist, eine ggf.-substituierte Phenyl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl- oder Acyl-Gruppe oder eine Gruppe



10 in welcher R<sub>5</sub> eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1–4 C-Atomen darstellt, welche ggf. endständig durch Carboxyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Hydroxy, Mercapto, Alkylthio oder Imidazolyl substituiert ist und

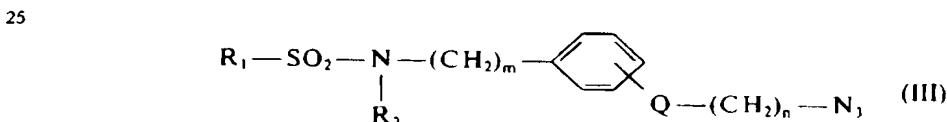
Y eine Carboxy, eine Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl- oder Cyano, Formyl, Hydroxymethyl, Aminoethyl oder eine Orthoestergruppe darstellt, bedeuten

15 wobei R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> auch Bestandteil eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, ggf. substituierten Heterozyclus mit 1–4 Heteroatomen sein kann, der mit weiteren Ringverbindungen über eine oder mehrere Bindungen anneliert sein kann, sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze, Ester und Amide, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

a) eine Verbindung der Formel II

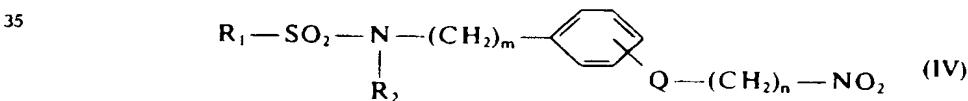
20 in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Q, m und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, zum Amin reduziert, oder  
b) Verbindungen der nachstehenden Formeln III–VII reduziert, in denen R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, m, n und Q die angegebenen Bedeutungen haben.

1. Azide der Formel III



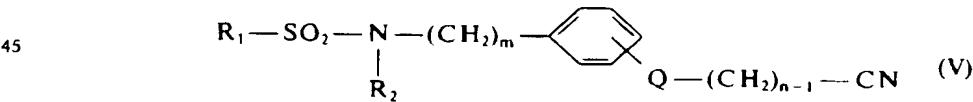
30

2. Nitroalkane der Formel IV



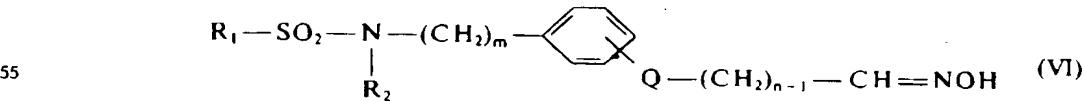
40

3. Nitrile V



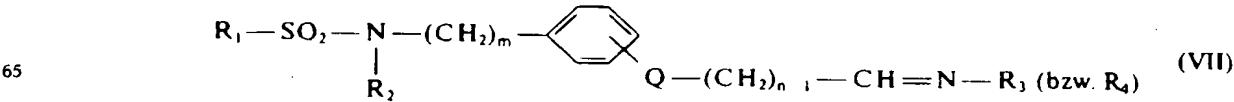
50

4. Oxime VI



wobei jeweils primäre Amine (I, R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H) entstehen,  
oder

60 5. Schiff-Basen der Formel VII



wobei sekundäre Amine entstehen.

und anschließend gewünschtenfalls die erhaltenen Amine der Formel I in andere Verbindungen der Formel I überführt, sowie gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen in physiologisch unbedenkliche Salze, Ester und Amide überführt.

3. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1 neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen.

4. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln mit Thromboxan-antagonistischer Wirkung.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

— Leerseite —